

51

Int. Cl. 2:

C 07 D 215/44

19

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 D 401/12

A 61 K 31/47

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 26 24 261 A 1

11

Offenlegungsschrift 26 24 261

21

Aktenzeichen:

P 26 24 261.5

22

Anmeldetag:

29. 5. 76

43

Offenlegungstag:

16. 12. 76

30

Unionspriorität:

32 33 31

5. 6. 75 Frankreich 7517587

29. 4. 76 Frankreich 7612688

54

Bezeichnung:

Neue o-Aminophenolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Wirkstoffe in pharmazeutischen Präparaten

71

Anmelder:

Fa. Bottu, Nanterre (Frankreich)

74

Vertreter:

Louis, D., Dr.; Pöhlau, C., Dipl.-Phys.; Lohrentz, F., Dipl.-Ing.;
Pat.-Anwälte, 8500 Nürnberg u. 8130 Starnberg

72

Erfinder:

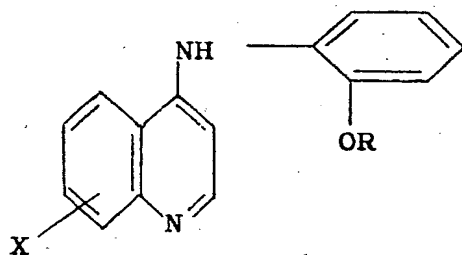
Karadavidoff, Isaac, Paris; Stjepanovic, Milorad, Chatou (Frankreich)

Firma BOTTU, 92000 Nanterre / Frankreich

"Neue o-Aminophenolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Wirkstoffe in pharmazeutischen Präparaten"

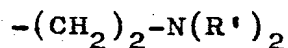
Die Erfindung betrifft neue o-Aminophenolderivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere o-Aminophenolderivate der allgemeinen Formel



I ,

in der X ein(e) in 7- oder 8-Stellung gebundene(s) Halogenatom oder Trihalogenmethylgruppe und R den 2,3-Dihydroxypropylrest oder einen Rest der allgemeinen Formel



II bedeutet,

in der R' ein niederer Alkylrest ist oder N(R')₂ einen ge-

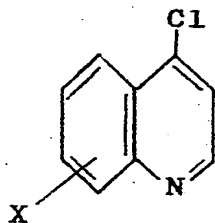
609851/1110

geben nfalls substituierten Morpholino- oder Piperazinyrest bedeutet.

Die erfindungsgemäßen o-Aminophenolderivate besitzen besonders wertvolle pharmakologische Eigenschaften, nämlich eine ausgeprägte analgetische Wirkung, die bei einigen mit einer beachtlichen entzündungshemmenden Wirkung gepaart ist und eine interessante therapeutische Anwendung bei der Behandlung von Schmerzzuständen ermöglicht, z.B. bei Muskelalgien, Neuralgien, rheumatischen Schmerzen, Zahnschmerzen und Migräne.

Diese neuen Arzneimittel können nach bei der Herstellung galenischer Präparatformen üblichen Verfahren zu injizierbaren Lösungen oder Suspensionen, Tabletten, Kapseln und Suppositorien konfektioniert werden. Die Dosierung schwankt in Abhängigkeit vom Verabreichungsweg und dem jeweils verwendeten o-Aminophenolderivat. Beispielsweise kann sie bei oraler Verabreichung beim Erwachsenen zwischen 0,2 und 2 g pro Tag liegen.

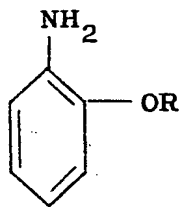
Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der vorstehenden o-Aminophenolderivate, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in saurem Milieu ein in 7- oder 8-Stellung substituiertes 4-Chlorchinolin der allgemeinen Formel



III ,

609851/1110

in der X die vorstehend angegebene Bedeutung hat, mit einem o-Aminophenyläther der allgemeinen Formel



IV

kondensiert, in der R wie vorstehend in Bezug auf die allgemeine Formel I angegeben definiert ist.

Die zur Herstellung der o-Aminophenolderivate der Formel I verwendbaren o-Aminophenyläther der Formel IV sind neue Verbindungen, die man erhält, indem man in einem alkalischen Milieu o-Acetylaminophenol entweder mit Glycerinchlorhydrin (2,3-Dihydroxypropylchlorid) oder einem dem gewünschten Derivat entsprechenden Aminoalkylchlorid kondensiert und dann die dabei erhaltenen Kondensationsprodukte zu den entsprechenden o-Aminophenyläthern desacetyliert. Die nachfolgenden Synthesen und Ausführungsbeispiele erläutern die Herstellung von als Ausgangsmaterial für die Herstellung erfindungsgemäßer o-Aminophenolderivate geeigneter o-Aminophenyläther bzw. erfindungsgemäßer o-Aminophenolderivate der Formel I.

I. Herstellung von o-Aminophenyläthern der allgemeinen Formel IV.

Synthese A: o-Aminophenyl-2,3-dihydroxypropyläther:

Ein in einem Kolben vorgelegtes Gemisch aus 7,55 g o-Acetaminophenol, 2,8 g Ätzkali und 25 ml Äthanol wird unter Rückfluß mit 5,33 g Glycerinchlorhydrin versetzt und dann weitere 45 Minuten

609851/1110

unter Rückfluß am Sieden gehalten. Hierauf filtriert man das Gemisch heiß, engt unter vermindertem Druck ein und leitet die Kristallisation ein. Nach Waschen mit Äthanol erhält man 8 g o-Acetaminophenylglyceryläther mit einem Schmelzpunkt von 140°C.

Hierauf erhitzt man ein Gemisch aus 12 g des wie vorstehend beschrieben erhaltenen Produkts, 30 ml Wasser und 20 ml konzentrierter Salzsäure eine Stunde unter Rückfluß zum Sieden. Dann engt man unter vermindertem Druck ein und verdünnt den Rückstand mit Aceton und kühlt mit Eis ab. Der dabei erhaltene Niederschlag wird aus einem Äthanol/Äther-Gemisch umkristallisiert. Er weist dann einen Schmelzpunkt von 165°C auf.

Synthese B: o-Aminophenyl-dimethylaminoäthyläther:

Die vorstehend beschriebene Synthese wird wiederholt, wobei man jedoch abweichend davon anstelle des Glycerinchlorhydrins Dimethylaminoäthylchlorid verwendet. Durch das anschließende Desacetylieren erhält man das gewünschte Produkt, das einen Schmelzpunkt von 210°C besitzt.

Synthese C: o-Aminophenyl-morpholinoäthyläther:

Die Synthese A wird wiederholt, wobei man jedoch abweichend davon anstelle des Glycerinchlorhydrins Morpholinoäthylchlorid verwendet. Beim Desacetylieren erhält man das gewünschte Produkt, das einen Schmelz- bzw. Sublimationspunkt von 200°C besitzt.

609851/1110

II. Ausführungsbeispiele zum Verfahren der Erfindung (Kondensation von o-Aminophenyläthern der Formel IV mit in 7- oder 8-Stellung substituierten 4-Chlorchinolinen).

Beispiel 1

Synthese von 7-Chlor-4-[o-(2',3'-dihydroxypropyloxy)-anilino]-chinolin:

Man erhitzt ein Gemisch aus 5,94 g 4,7-Dichlorchinolin, 6,59 g o-Aminophenylglyceryläther, 25 ml Wasser und 5 ml konzentrierter Salzsäure etwa zwei Stunden unter Rückfluß zum Sieden. Nach dem Abkühlen trocknet man an der Luft und wäscht das erhaltene Hydrochlorid mit 10-prozentiger Salzsäure. Hierauf löst man das Hydrochlorid in siedendem Wasser und setzt dann die Base durch Zugabe von 50-prozentiger Natronlauge frei. Dann trocknet man an der Luft und wäscht mit Wasser. Durch Umkristallisieren aus Dioxan erhält man das gewünschte Produkt, das einen Schmelzpunkt von 207°C besitzt.

Beispiel 2

Synthese von 7-Chlor-4-[o-dimethylaminoäthoxy)-anilino]-chinolin:

Beispiel 1 wird unter Verwendung von o-Aminophenyl-dimethylaminoäthyläther anstelle des o-Aminophenylglyceryläthers wiederholt, wobei man das gewünschte Produkt erhält, das einen Schmelzpunkt von 106 bis 107°C besitzt.

609851/1110

Beispiel 3Synthese von 7-Chlor-4-[o-morpholinoäthoxy-anilino]-7-chinolin:

Beispiel 1 wird unter Verwendung von o-Aminophenyl-morpholino-äthyläther anstelle des o-Aminophenyl-glyceryläthers wiederholt, wobei man das gewünschte Produkt mit einem Schmelzpunkt von 94°C erhält.

Beispiel 4Synthese von 7-Trifluormethyl-4-[o-(2',3'-dihydroxypropyloxy)-anilino]-7-chinolin:

Ein Gemisch aus 5 g 4-Chlor-7-trifluormethyl-chinolin, 4,7 g o-Aminophenyl-glycerylätherhydrochlorid, 18 ml Wasser und 3,6 ml konzentrierter Salzsäure wird unter Rückfluß ungefähr 2 1/2 Stunden am Sieden gehalten.

Nach Abkühlung trocknet man an der Luft und wäscht mit 10-prozentiger Salzsäure. Dabei erhält man ein gelbes Produkt, das in siedendem Wasser gelöst wird, worauf man die Lösung mit 50-prozentiger Natronlauge alkalisch macht. Dann trocknet man an der Luft, wobei man ein gelbes Produkt (Ausbeute: 6,3 g, entsprechend 75 % der Theorie) erhält, das man aus Dioxan umkristallisiert. Das umkristallisierte Produkt besitzt einen Schmelzpunkt von 218°C.

609851/1110

- 7 -

Beispiel 5

Synthese von 7-Trifluormethyl-4-[o-dimethylaminoäthoxy-anilino]-7-chinolin:

Beispiel 4 wird unter Verwendung von o-Aminophenyl-dimethyl-aminoäthyläther anstelle des o-Aminophenyl-glyceryläthers wiederholt, wobei man das gewünschte Produkt erhält, das einen Schmelzpunkt von 124°C besitzt.

Beispiel 6

Synthese von 7-Trifluormethyl-4-[o-morpholinoäthoxy-anilino]-7-chinolin:

Beispiel 4 wird unter Verwendung von o-Aminophenyl-morpholino-äthyläther anstelle des o-Aminophenyl-glyceryläthers wiederholt, wobei man das gewünschte Produkt mit einem Schmelzpunkt von 115 - 116°C erhält.

Beispiel 7

Synthese von 8-Trifluormethyl-4-[o-(2',3'-dihydroxypropyloxy)-anilino]-7-chinolin:

Beispiel 4 wird unter Verwendung von 8-Trifluormethyl-4-chlor-chinolin anstelle des 4-Chlor-7-trifluormethyl-chinolins wiederholt, wobei man das gewünschte Produkt mit einem Schmelzpunkt von 195 bis 196°C erhält.

Beispiel 8

Synthese von 8-Trifluormethyl-4-[o-dimethylaminoäthoxy-anilino]-7-

609851/1110

chinolin:

Beispiel 7 wird unter Verwendung von o-Aminophenyl-dimethyl-aminoäthylätherhydrochlorid anstelle des o-Aminophenyl-glyceryläthers wiederholt, wobei man das gewünschte Produkt mit einem Schmelzpunkt von 86°C erhält.

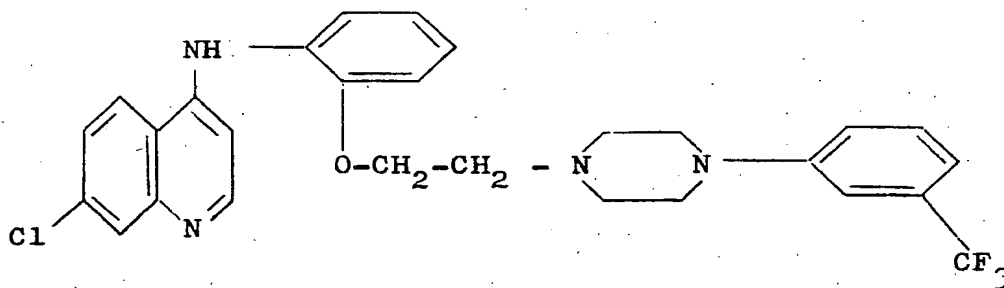
Beispiel 9

Synthese von 8-Trifluormethyl-4-[o-morpholinoäthoxy-anilino]-7-chinolin:

Beispiel 7 wird unter Verwendung von o-Aminophenyl-morpholinoäthylätherhydrochlorid anstelle des o-Aminophenyl-glyceryläthers wiederholt, wobei man das gewünschte Produkt mit einem Schmelzpunkt von ungefähr 50°C erhält.

Beispiel 10

Synthese des o-Aminophenolderivats der Formel



Ein Gemisch aus 2,45 g 4,7-Dichlorchinolin, 5 g o-Aminophenyl-2-[4'-(m-trifluormethylphenyl)-piperaziny]-äthyläther, 5 ml konzentrierter Salzsäure und 20 ml Wasser wird 3,5 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wird die Lösung durch Zu-

609851/1110

gabe von Ammoniak alkalisch gemacht und das Gemisch nach Zugabe von 25 ml Äther eine Stunde gerührt. Die dabei erhaltenen Kristalle werden an der Luft getrocknet und mit Äther gewaschen. Hierauf wird das Produkt mit heißem Äthylacetat ausgelaut. Der beim Abdampfen des Äthylacetats zur Trockene verbleibende Rückstand wird zweimal aus Isopropyläther umkristallisiert. Dann trocknet man das Produkt 5 Stunden bei 65°C unter vermindertem Druck, wobei man das gewünschte Produkt mit einem Schmelzpunkt von 125°C erhält.

Pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäßen o-Aminophenolderivate:

Es wurden folgende o-Aminophenolderivate der allgemeinen Formel I geprüft:

Produkt A = o-Aminophenolderivat von Beispiel 1

"	B =	"	"	"	2
"	C =	"	"	"	3
"	D =	"	"	"	4
"	E =	"	"	"	5
"	F =	"	"	"	6
"	G =	"	"	"	7
"	H =	"	"	"	8

1 - Akute Toxizität:

Man bestimmt die akute Toxizität bei oraler Verabreichung bei der Maus. Hierbei ist für die Produkte A, E und F bis zu einer Dosis von 4 g pro kg und beim Produkt H bis zu einer Dosis von 3 g pro kg kein Exitus zu beobachten.

609851/1110

2 - Analgetische Wirkung:

Die analgetische Wirkung wird mittels eines Tests nachgewiesen, bei dem man bei der Maus durch intraperitoneale Injektion von Essigsäure Streckungen und Krümmungen hervorruft (Brit. J. Pharmacol. 1964, 22, 146-53).

Die zu prüfenden Produkte werden jeweils 30 Minuten vor der Essigsäureinjektion oral verabreicht. Die nachstehend in Prozent angegebenen Aktivitätswerte geben die Schutzwirkung gegenüber dem Vergleichs- bzw. Blindversuch wieder.

<u>Produkt</u>	<u>Dosis (Millimol/kg)</u>	<u>Aktivität (%)</u>
A	1/2	55
	1/4	39
B	1/2	61
	1/4	32
C	1/2	84
	1/2	68
D	1/2	54
	1/4	44
E	1/2	73
	1/4	79
	1/16	50
F	1/2	42
	1/4	35
G	1/4	83
	1/8	75
H	1/4	70
	1/8	53
	1/16	13

Das bei dieser Versuchsserie beste o-Aminophenolderivat, das Produkt E, weist eine sehr interessante analgetische Wirkung

609851/1110

auf, da seine EL_{50} bei etwa 25 mg/kg liegt.

3 - Entzündungshemmende Wirkung:

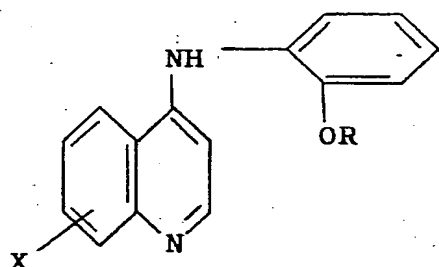
Zur Bestimmung dieser Wirkung wird nach dem Test von A.S. Goldberg und Mitarbeitern (J. Pharm. Sc. 1969, 58, 938) gearbeitet.

Bei diesem Test werden weiblichen Mäusen 0,01 ml einer 0,1-prozentigen Carrageenlösung in eine Hinterpfote gespritzt, um dadurch die Bildung eines Ödems auszulösen. Die zu prüfenden Produkte werden jeweils unmittelbar nachfolgend oral verabreicht. Die nachfolgend aufgeführten Aktivitätswerte in Prozent geben die Verringerung des Volumens der Pfote gegenüber den Blind- bzw. Vergleichsversuchen wieder.

<u>Produkt</u>	<u>Dosis (Millimol/kg)</u>	<u>Aktivität (%)</u>
A	1/2	35
	1/4	30
C	1/2	30
D	1/2	30
	1/4	25
E	1/2	35
	1/4	30

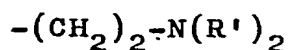
P a t e n t a n s p r ü c h e

1. o-Aminophenolderivate der allgemeinen Formel



(I),

in der X ein(e) in 7- oder 8-Stellung gebundene(s) Halogenatom oder Trihalogenmethylgruppe und R den 2,3-Dihydroxypropylrest oder einen Rest der allgemeinen Formel



(II) bedeutet,

in der R' ein niederer Alkylrest ist oder $\text{N}(\text{R}')_2$ einen gegebenenfalls substituierten Morpholino- oder Piperazinylrest bedeutet.

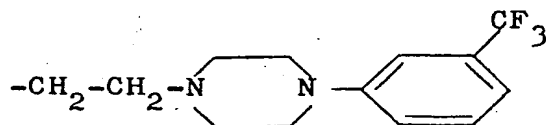
2. o-Aminophenolderivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Chloratom ist.

3. o-Aminophenolderivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X eine Trifluormethylgruppe ist.

4. o-Aminophenolderivat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Morpholinogruppe ist.

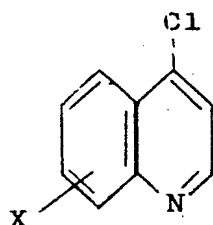
609851/1110

5. o-Aminophenolderivat nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß X in 7-Stellung gebunden und R ein Rest der Formel



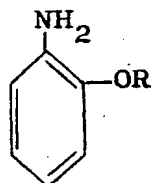
ist.

6. Verfahren zur Herstellung der o-Aminophenolderivate der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man in saurem Milieu ein in 7- oder 8-Stellung substituiertes 4-Chlorchinolin der allgemeinen Formel



(III),

in der X die vorstehend angegebene Bedeutung hat, mit einem o-Aminophenyläther der allgemeinen Formel



(IV)

kondensiert, in der R wie vorstehend in Bezug auf die allgemeine Formel I angegeben definiert ist.

7. Oral verabreichbare oder injizierbare pharmazeutische Präparate mit analgetischer Wirkung, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff ein o-Aminophenolderivat der all-

609851/1110

gemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, insb -
sondere ein nach Anspruch 6 hergestelltes o-Aminophenolderi-
vat, neben einer geeigneten Trägersubstanz enthalten.

609851/1110

THIS PAGE BLANK (USPTO)